Aus der Augenklinik

der Universität Düsseldorf

Direktor : Professor Dr . med . Hans Pau

Stoffwechsellage und Retinopathia diabetica - Verlaufskontrollen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gilda Romberg

1983

UNIV.
XAVIER
OHIO

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0080

Aus der Augenklinik
der Universität Düsseldorf
Direktor : Professor Dr . med . Hans Pau

Stoffwechsellage und Retinopathia diabetica - Verlaufskontrollen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gilda Romberg

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Friedburg

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Koschinsky

INHALT

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung	3
Material und Methode	4
Ergebnisse	7
Diskussion	21
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	25
Tabellarische Aufstellungen der Patientendaten	29

EINLEITUNG

Die Retinopathia diabetica (R.d.) wird als Ausprägung einer allgemeinen Mikroangiopathie angesehen,die als eine der gravierendsten Spätfolgen des Diabetes mellitus gilt. PIRART (1978) wies nach,daß eine enge Verbindung zwischen Diabeteseinstellung und Retinopathieentwicklung besteht. Bei lange bestehendem Diabetes mellitus und schlechter Stoffwechselkontrolle ist die Incidenz der Retinopathie größer und die Progredienz stärker.
Die Fluoreszenzangiographie des Augenhintergrundes zeigt bei der Retinopathia diabetica folgende Veränderungen: Mikroaneurysmen,nach MEYER-SCHWICKERATH am besten zu erfassen,Kapillarverschlüsse,Permeabilitätsstörungen (Leckstellen) und Gefäßproliferationen.
Im Zentrum der pathophysiologischen Überlegungen zur Entstehung der diabetischen Retinopathie steht der erhöhte Blutglucosespiegel.Dieses führt zum einen zu einem Sorbit-Stau in der Gefäßwand,nach GABBAY und HEATH die Hauptursache für die Entstehung der Mikroangiopathie. Eine Verdickung der Basalmembranen der Kapillaren bei Diabetikern wird nach BEISSWENGER,SPIRO vermutlich durch eine erhöhte enzymatische Einlagerung von Glucose und Galactose in die Basalmembranproteine bei schlechter Stoffwechsellage verursacht.STANDL vermutet auch eine nicht enzymatische Glycosylierung von Proteinen bei länger bestehender Hyperglycämie.Eine eindeutige Korrelation zwischen Basalmembranverdickung und Schwere der Retinopathie gibt es nach BECKERT und Mitarb. nicht.
Die Veränderungen der Basalmembran und der Gefäßendothelien führen zu vermehrter Kapillardurchlässigkeit für Plasmaproteine.CUNHA-VAZ und Mitarb. konnten eine verstärkte Extravasation mit Hilfe der Glaskörperfluoremetrie nachweisen.
Glycosyliertes Hämoglobin mit der Hauptfraktion HbA 1 c ist bekanntlich bei Diabetikern erhöht (TRIVELLI und Mitarb.) und ist als Indikator für die Stoffwechselkontrolle bei Diabetikern anzusehen (BUNN,GABBAY 1978).

Eine Zunahme der Retinopathiehäufigkeit ließ sich bei HbA 1 Werten über 11% nachweisen (FRIEDBURG).

Fördernden Einfluß auf die Retinopathieentwicklung sollen erhöhte Hormonspiegel haben.LUNDBAEK fand bei insulinpflichtigen Diabetikern erhöhte Wachstumshormon-Spiegel.MINCU erwähnt kontrainsulinäre Hormone wie ACTH,Cortison,Adrenalin und Glucagon.

Die Tatsache,daß eine Anzahl von Patienten keine Mikroangiopathie entwickeln (STANDL),läßt auf einen genetisch determinierten Schutz vor Gefäßalterationen schließen.Untersuchungen der Histokompatibilitäts-antigene zeigten,daß Patienten mit dem HLA-Antigen B8 öfter eine Retinopathie entwickeln als Patienten mit dem HLA-Antigen B18 (ZOANA und Mitarb.,STANDL und Mitarb.).

Eine schlechte Stoffwechseleinstellung,vor allem am Anfang der Erkrankung (CONSTAM),soll die Retinopathie ebenso beeinflussen wie die Dauer des Diabetes mellitus (CAIRD und Mitarb.).Hinsichtlich des Verlaufes der Retinopathie wird ein erblicher Faktor diskutiert (PYKE).

Risikofaktoren für die Progression und Schwere der Retinopathie sind nach PALMBERG,JARRETT und Mitarb. eine bestehende Hypertonie,nach PAETKAU und Mitarb. das Zigarettenrauchen sowie eine bestehende Adipositas (FRIEDBURG,1981).

PROBLEMSTELLUNG

Aus der Bedeutung der Retinopathie ergibt sich die Frage,ob bzw. wie man ihre Entstehung verhindern kann.Grundlage entsprechender Studien ist die genaue Dokumentation der Retinopathia diabetica.Daher ergeben sich folgende Fragen:

- Ist es möglich,in einem Kurzzeitverfahren mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie Aussagen über Progredienz bzw. Nicht - Progredienz der Retinopathia diabetica zu machen ?
- Ist eine Quantifizierung der Retinopathie durch Auszählen von Mikroaneurysmen möglich und sinnvoll ?
- Ist die Retinopathieprogression und die Schwere der Retinopathie von der Dauer des Diabetes mellitus abhängig ?
- In welcher weise sind Auftreten und Verlauf der Retinopathie mit Parametern der Stoffwechsellage miteinander verknüpft ?

MATERIAL und METHODE

PATIENTENKOLLEKTIV:

Es setzt sich zusammen aus 35 Patienten.17 Patienten mit einer Diabeteslaufzeit von maximal 1o Jahren (Kurzzeitdiabetiker) und 18 Patienten mit einer Diabeteslaufzeit von mehr als 1o Jahren (Langzeit - diabetiker). Bei allen Patienten war bisher außer internistischer Therapie keine Behandlung durch den Augenarzt erfogt,weder medikamentöser noch licht - chirurgischer Art.

Von diesen 35 Patienten wurden Kontroll - Fundus - fluoreszenzangiographien in einem Zeitabstand bis zu maximal 2 Jahren nach der Erstangiographie ange - fertigt,wobei der kürzeste Kontrollabstand 1 / 2 Jahr betrug.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden die Patienten weiterhin außer der internistischen Therapie nicht augenarztlich behandelt.

GERÄTE:

Zur Aufnahme der Fundus - Fluoreszenzangiographien wurde eine Funduskamera der Firma ZEISS benutzt sowie ein PENTAX - Kameragehäuse mit Datenrückwand und Winder.Die Kamera erlaubt Photographien mit einer Ausdehnung von 3o°. Es wurden nur Photographien aus - gewertet,auf denen Macula und Papille getroffen waren.

DOKUMENTATION:

Photographische Dokumentation mit KODAK - PLUS X Pan (2oo ASA).

DURCHFÜHRUNG:

Nach medikamentöser Mydriasis wurde dem Patienten innerhalb von 5 Sekunden 3 ml einer 15%igen Natrium-Fluoreszein - Lösung in eine Kubitalvene injiziert. 1o Sekunden nach Injektion wurde die Kamera gestartet.

Bis zu einer Zeitdauer von 3o Sekunden post injectionem wurden bei einer Folgezeit von 1,5 Sekunden Aufnahmen gemacht.Weitere Aufnahmen erfolgten nach 45, 6o, 12o und 3oo Sekunden.

AUSWERTUNG:

Von 13 Patienten (7 Kurzzeit - und 6 Langzeitdiabetiker) des Patientenkollektivs wurden Angiographienegative auf eine Mattscheibe projiziert und eine Schablone auf die Macula aufgelegt,die aus konzentrischen Kreisen mit 1 cm Radiusdifferenz und einer Einteilung in 12 Sektoren bestand.Das zählbare Kriterium war die Anzahl der Mikroaneurysmen,die in einem überlappenden Fundusareal mit dem Zentrum in der Macula gefunden wurden.Hintereinander wurden Erst - und Kontroll-angiographie ausgewertet.Ausgezählt wurden die Mikroaneurysmen innerhalb derjenigen Kreise,die in beiden Angiogrammen vollständig ausgezählt werden konnten,mindestens 3,höchstens aber 5.

Von allen 35 Patienten wurden von den Angiographie-negativen Diapositive angefertigt und diese mit Hilfe eines von FRIEDBURG und KAHLERT modifizierten Polarisationshaploskopes ausgewertet.Erstangiographie- und Kontrollangiographiediapositiv wurden nach Projektion auf eine Leinwand zur Deckung gebracht, die Bilder danach binokular mit Polarisationstrennung betrachtet.Unterschiede zwischen den Fluoreszenz-angiographien zeigen einen binokularen Glanz. Durch alternierende Occlusion eines Auges wurde das Angiogramm ermittelt,das die Veränderung zeigte. Beurteilungskriterien waren Mikroaneurysmen,Leckstellen und Kapillarverschlüsse.

Mit dem Polarisationshaploskop wurde eine qualitative Analyse der Retinopathieentwicklung durchgeführt.

In den Tabellen 1 und 2 sind klinisch - internistische Daten zusammengestellt,die zum Zeitpunkt der ersten Fundus - Fluoreszenzangiographien bei den Patienten, die im Diabetes - Forschungsinstitut der Universität Düsseldorf in internistischer Behandlung waren, zusätzlich erhoben wurden.
Patienten mit einer Diabetesdauer von 1 - 1o Jahren wurden der Gruppe der Kurzzeitdiabetiker (K) (Tabelle 1) und mit einer Diabetesdauer von 11 - 31 Jahren zur Gruppe der Langzeitdiabetiker (L) (Tabelle 2) zusammengefaßt.
Übergewicht wurde definiert als Normalgewicht nach BROCA + 1o %.
Die Diabetiker wurden der Hypertoniegruppe zugeordnet,bei denen der systolische Blutdruckwert höher war als die Zahl der Lebensjahre plus 1oo,maximal 16o mm Hg,der diastolische Blutdruckwert höher als 9o mm Hg (nach den Richtlinien der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks; GROSS, SCHÖLMERICH).

Da die Kontrollangiographien in der Regel bei den Patienten ambulant durchgeführt wurden,waren klinische Verlaufsdaten bei der Kontrollangiographie nicht vorhanden.

ERGEBNISSE

Abb.:1 Anzahl der Mikroaneurysmen und ihre Veränderung über den beobachteten Zeitraum, aufgeteilt in die 2 Vergleichskollektive von Kurz - und Langzeitdiabetikern.
Auswertung der Fundus - Fluoreszenzangiographien mit Hilfe von Schablonen.

Diabetes-dauer	Mikroaneu-rysmen	Änderung	Diabetes-dauer	Mikroaneu-rysmen	Änderung
1	17	+ 12	11	8	+ 6
1	9	+ 10	11	16	+ 9
2	28	- 4	12	28	± 0
6	2	+ 3	16	72	+ 6
6	7	+ 7	20	11	+25
9	25	+ 13	28	43	- 4
10	2	+ 4			
	$\bar{x}$ 12,86	$\bar{x}$ 6,43		$\bar{x}$ 29,67	$\bar{x}$ 7,0
	s 10,64	s 5,97		s 24,40	s 10,0

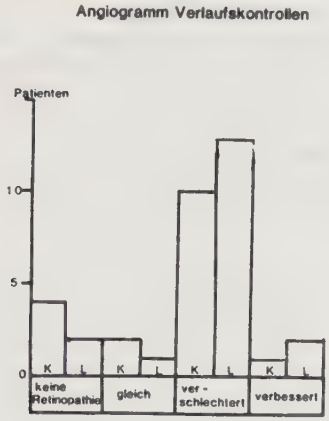
K: n=7 $T_D \leq$ 1o Jahre
L: n=6 $T_D >$ 1o Jahre

Kurzzeitdiabetiker : Bei den Kurzzeitdiabetikern lag die Ausgangszahl an Mikroaneurysmen zwischen 2 und 28 ($\bar{x}$=12.9).
Die Änderung betrug zwischen -4 bis +13 Mikroaneurysmen ($\bar{x}$=6.4).

Langzeitdiabetiker: Bei den Langzeitdiabetikern fand sich eine höhere Ausgangszahl an Mikroaneurysmen, zwischen 8 und 72 ($\bar{x}$=29.7). Die Veränderung lag in der gleichen Größenordnung wie bei den Kurzzeitdiabetikern (zwischen -4 und +25, $\bar{x}$=7).

Die Einzelergebnisse der ersten und zweiten Fundus - Fluoreszenzangiographie mit dem Polarisationshaploskop sind detailliert in den Tabellen 3 und 4 zusammengefaßt. In den nachfolgenden Abbildungen 2 bis 5 sind einzelne Aspekte graphisch dargestellt.

Abb.:2 Graphische Darstellung der Fundusfluoreszenz - Angiogramm - Verlaufskontrollen bei 35 Patienten, 17 Kurzzeitdiabetikern und 18 Langzeitdiabetikern.



K : n=17 $T_{D\leq}$ 1o Jahre

L : n=18 $T_{D>}$ 1o Jahre

Kurzzeitdiabetiker : Von den 17 Patienten zeigten :

- 4 Patienten (23%) keine Retinopathie bei Erst - und Kontrolluntersuchung.
- 2 Patienten (12%) wiesen einen gleich gebliebenen Befund auf.
- 1o Patienten (59%) zeigten eine Zunahme der Retinopathie,
- 1 Patient (6%) zeigte einen Rückgang der Retinopathie.

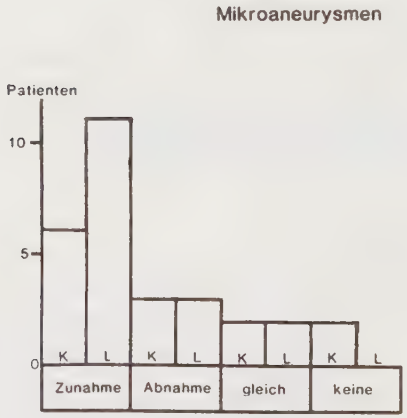
Langzeitdiabetiker : Von den 18 Langzeitdiabetikern zeigten :

- 2 Patienten (11%) keine Retinopathie,
- 1 Patient (5%) einen gleich gebliebenen Befund,
- 13 Patienten (73%) eine Zunahme der Retinopathie.
- Ein Rückgang der Retinopathie war bei den Langzeitdiabetikern bei 2 Patienten (11%) zu beobachten.

Abb.: 3 - 5

6 Patienten ohne Retinopathie bei Erst - und Kontroll - angiographie wurden in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

Abb.:3 Mikroaneurysmen bei 29 Patienten,13 Kurzzeit - diabetikern und 16 Langzeitdiabetikern.



K : n=13 $T_D \leq 1o$ Jahre

L : n=16 $T_D > 1o$ Jahre

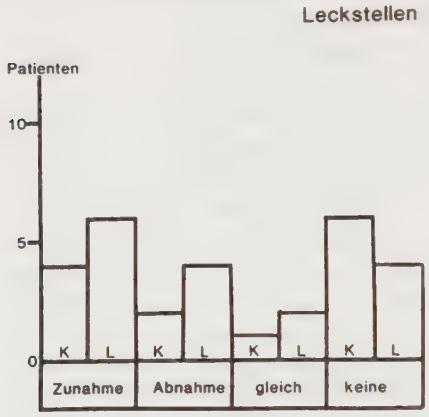
Kurzzeitdiabetiker : Von den 13 Kurzzeitdiabetikern zeigten :

- 6 Patienten (46%) eine Zunahme von Mikroaneurysmen während des Beobachtungs - zeitraumes,
- 3 Patienten (24%) einen Rückgang von Mikroaneurysmen.
- Bei 2 Patienten (15%) war die Anzahl der Mikroaneurysmen gleich geblieben.
- 2 Patienten (15%) hatten keine Mikroaneurysmen bei Erst - und Kontrolluntersuchung.

Langzeitdiabetiker : Von den 16 Langzeitdiabetikern zeigten :

- 11 Patienten (68%) eine Zunahme von Mikroaneurysmen,
- 3 Patienten (19%) eine Abnahme von Mikroaneurysmen.
- Bei 2 Patienten (13%) war die Anzahl von Mikroaneurysmen gleich geblieben.
- Alle Langzeitdiabetiker hatten bei Erst - und Kontrollangiographie Mikroaneurysmen.

Abb.:4 Leckstellen bei 29 Patienten,13 Kurzzeit - und 16 Langzeitdiabetikern.



K : n=13 $T_D \leq 10$ Jahre

L.: n=16 $T_D > 10$ Jahre

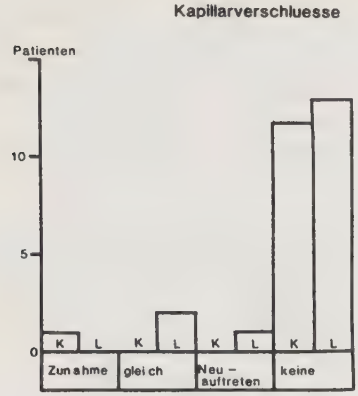
Kurzzeitdiabetiker : Von den 13 Kurzzeitdiabetikern zeigten :

- 6 Patienten (46%) keine Leckstellen bei Erst - und Kontrollangiographie,
- 4 Patienten (31%) eine Zunahme von Leckstellen.
- Bei 2 Patienten (15 %) war ein Rückgang von Leckstellen nachweisbar.
- Bei 1 Patienten (8%) war die Anzahl der Leckstellen gleich geblieben.

Langzeitdiabetiker : Von den 16 Langzeitdiabetikern zeigten :

- 4 Patienten (25%) keine Leckstellen bei Erst - und Kontrollangiographie.
- Bei 6 Patienten (38%) konnte eine Zunahme von Leckstellen festgestellt werden.
- Bei 4 Patienten (25%) war ein Rück - gang von Leckstellen nachweisbar.
- Bei 2 Patienten (12%) war die Anzahl der Leckstellen während des Kontrollzeitraumes gleich geblieben.

Abb.:5 Kapillarverschlüsse bei 29 Patienten,13 Kurzzeit - und 16 Langzeitdiabetikern.



K : n=13 $T_D \leq 10$ Jahre

L : n=16 $T_D > 10$ Jahre

Kurzzeitdiabetiker : Von den 13 Kurzzeitdiabetikern zeigten :

- 12 Patienten (92%) keine Kapillar - verschlüsse bei Erst - und Kontroll - angiographie.
- Eine Zunahme von Kapillarverschlüssen zeigte sich bei 1 Patienten (8%).

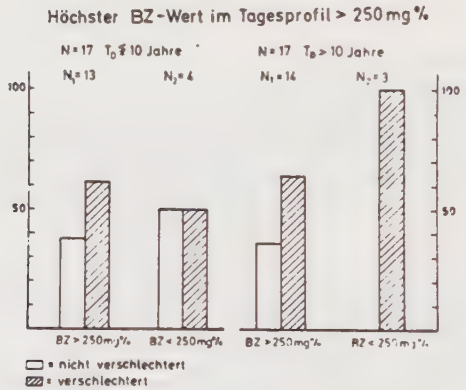
Langzeitdiabetiker : Bei den 16 Langzeitdiabetikern fanden sich :

- Bei 13 Patienten (81%) keine Kapillarverschlüsse.
- Bei 2 Patienten (12%) war die Anzahl der Kapillarverschlüsse gleich geblieben.
- 1 Patient (7%) wies bei der Kontroll - angiographie erstmalig Kapillar - verschlüsse auf.

Veränderung der diabetischen Retinopathie in Abhängig - keit von verschiedenen klinisch - internistischen Parametern.

In den Abbildungen 6 - 12 wurde die Retinopathiefrequenz als Prozentsatz der beobachteten Patienten dargestellt. Unterschieden wurde zwischen der Gruppe von Diabetikern mit einer Diabetesdauer von maximal 1o Jahren (Kurz - zeitdiabetiker) und mehr als 1o Jahren (Langzeit - diabetiker).

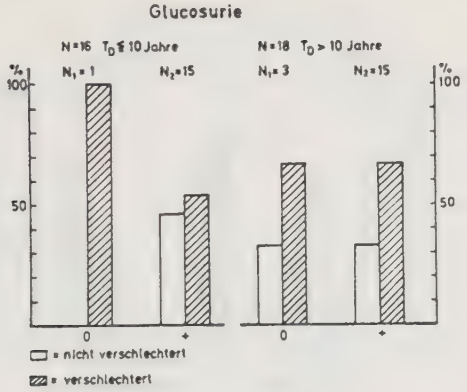
Abb.: 6 Retinopathieprogression in Abhängigkeit von erhöhten Blutzuckerwerten bei Kurzzeit - und Langzeitdiabetikern.



Kurzzeitdiabetiker : Unter erhöhten Blutzucker- werten war nur eine geringe Progredienz der Retinopathia diabetica nachweisbar.

Langzeitdiabetiker : Bei diesen sah man in beiden Blutzuckergruppen eine Zunahme der Retinopathie.

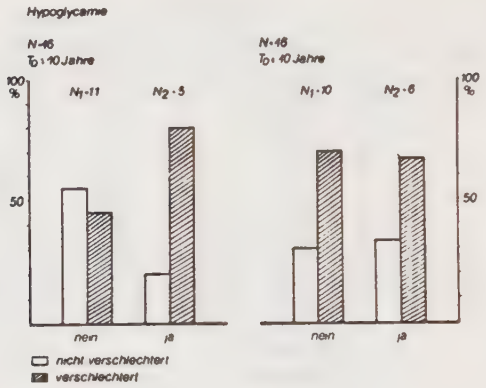
Abb.:7 Retinopathieprogression bei bestehender Glucosurie.



Kurzzeitdiabetiker : Ein Einfluß auf die Progredienz der Retinopathie konnte bei diesen bei bestehender Glucosurie nicht festgestellt werden.

Langzeitdiabetiker : Hier fand sich eine Tendenz zur Verschlechterung bei bestehender und nicht bestehender Glucosurie.

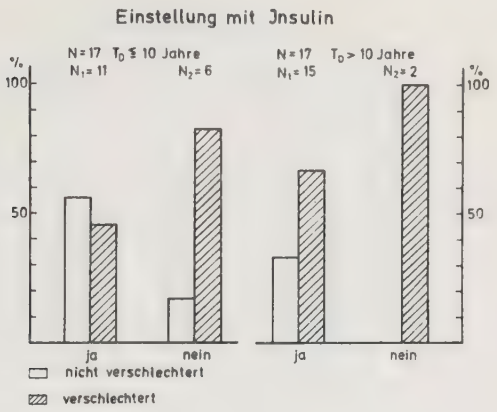
Abb.:8 Veränderung der Retinopathie bei Kurz - und Lang - zeitdiabetikern in Abhängigkeit von Hypoglycämien.



Kurzzeitdiabetiker : Bei diesen hatten häufige Hypoglycämien einen ver - schlechternden Einfluß auf den Retinopathieverlauf.

Langzeitdiabetiker : Häufige Hypoglycämien bei Langzeitdiabetikern beein - flußten den Verlauf der Retinopathie nicht.

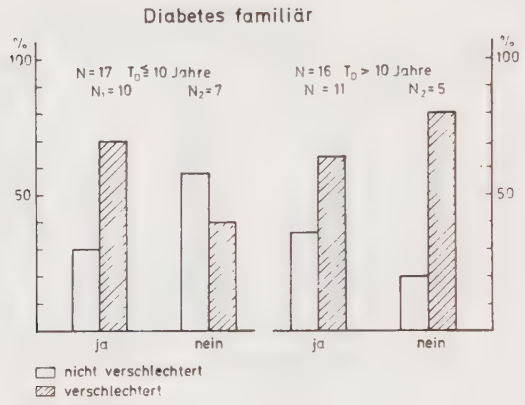
Abb.: 9 Insulinbedürftigkeit und Retinopathieentwicklung bei Kurz - und Langzeitdiabetikern.



Kurzzeitdiabetiker : Diejenigen Kurzzeitdiabetiker, die nicht mit Insulin behandelt wurden, zeigten eine geringere Retinopathieentwicklung als diejenigen, die kein Insulin erhielten.

Langzeitdiabetiker : Bei den zwei mit Sulfonyl - harnstoffderivaten behandelten Diabetikern verschlechterte sich die Retinopathie ebenfalls.

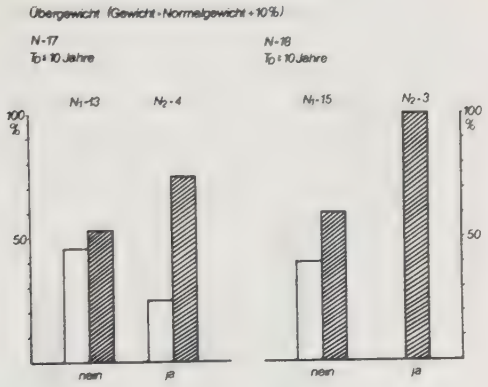
Abb.:1o Abhängigkeit der Retinopathieprogression bei familiärer Belastung.



Kurzzeitdiabetiker : Bei familiärer Belastung zeigte sich eine deutliche Zunahme der Retinopathie.

Langzeitdiabetiker Die Gruppe der wies keinen Einfluß der familiären Belastung auf.Hier nahm die Retinopathie auch unabhängig von der familiären Belastung zu.

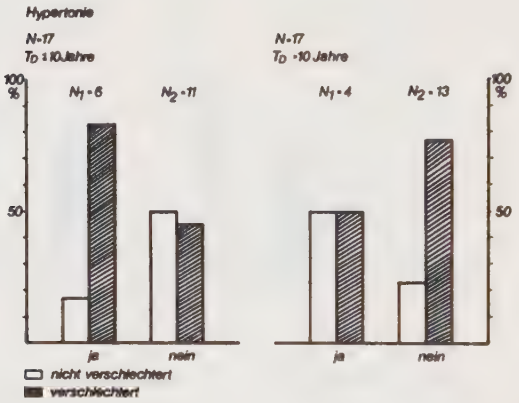
Abb.:11 Veränderung der Retinopathie in Abhängigkeit von Übergewicht.



Kurzzeitdiabetiker : Überschritt das bestehende Körpergewicht das Normalgewicht um 1o %,so zeigten Patienten dieser Gruppe eine Progredienz der Retinopathie.

Langzeitdiabetiker : Auch bei den Langzeitdiabetikern war eine erhöhte Progression bei den Übergewichtigen zu erkennen.

Abb.:12 Entwicklung der Retinopathie bei Kurz - und Langzeitdiabetikern bei Hypertonie (definiert nach den Richtlinien der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks).



Kurzzeitdiabetiker : Der Hypertonus führte zu einem erhöhten Retinopathie - risiko.

Langzeitdiabetiker : Hier zeigte sich keine Verschlechterung bei bestehender Hypertonie.

DISKUSSION

Die Auszählung von Mikroaneurysmen von Fundus - Fluoreszenzangiographien mit Hilfe von Schablonen zeigt : Langzeitdiabetiker haben höhere Ausgangszahlen an Mikroaneurysmen als Kurzzeitdiabetiker.Die Zunahme von Mikroaneurysmen liegt bei Kurz - wie Langzeit - diabetikern jedoch annähernd in der gleichen Größenordnung (siehe Abbildung 1). Diese Befunde lassen wohl darauf schließen,daß nach langjährigem Diabetes mellitus die Schwere der Retinopathie, mißt man sie an der Anzahl von Mikroaneurysmen, stärker ist als bei einem Diabetes mellitus,der erst wenige Jahre besteht.Die Zunahme von Mikro - aneurysmen innerhalb des Beobachtungszeitraumes ist aber unabhängig von der Diabetesdauer.
Die qualitative Analyse der Retinopathie mit Hilfe des Polarisationshaploskopes läßt den Ausgangsbefund sowie die Retinopathieentwicklung innerhalb von 2 Jahren erkennen.Es läßt sich nachweisen,daß bei einer Diabetesdauer von mehr als 1o Jahren die Retinopathieprogression etwas stärker ist als bei einer Diabetesdauer von weniger als 1o Jahren und auch die Schwere der Retinopathie zunimmt.Patienten mit einem Diabetes mellitus von mehr als 1o Jahren haben häufiger Mikroaneurysmen und Leckstellen (Tabelle 4).
Da sich jedoch ein Rückgang von Veränderungen und gleich gebliebene Befunde,wenn auch in geringem Maße,sowohl bei Kurz - wie Langzeitdiabetikern feststellen lassen,ist es fraglich,ob man tatsächlich in einem Beobachtungszeitraum bis zu 2 Jahren Rückschlüsse auf die weitere Retinopathieentwicklung ziehen kann.

Von PARR und SPEARS wurde 1972 eine Graduierung der Retinopathie durch eine Punktzählung von standardisierten Photographien angegeben. Eine Quantifizierung von Mikroaneurysmen ist zwar, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, möglich, erscheint aber nicht sinnvoll, weil Mikroaneurysmen thrombosieren können und damit eine Auszählung zu Fehlinterpretationen führen könnte. Hinzu kommt, daß diese Quantifizierung für Verlaufsuntersuchungen größerer Patientenkollektive nicht sehr praktikabel und den Patienten kaum zumutbar ist, da die Kontrollangiographien aus technischen Gründen häufig 3 bis 4 - mal wiederholt werden müssen, um für die formale Auswertung geeignete Vorraussetzungen zu erhalten.

Die Untersuchung der Abhängigkeit der klinischen Stoffwechsellage zur Retinopathieentwicklung zeigt: Hyper - und Hypoglycämien beeinflussen die Retinopathieentwicklung negativ in den ersten Jahren des Diabetes mellitus. Diese Befunde stimmen gut überein mit den Untersuchungen von CONSTAM, der auf die Bedeutung einer schlechten Stoffwechseleinstellung, vor allem am Anfang der Erkrankung, auf die Retinopathieentwicklung hinweist.

Bei einer Diabetesdauer von mehr als 1o Jahren ist ein spezifischer Einfluß von erhöhten Blutzuckerwerten, einer bestehenden Glucosurie oder Hypoglycämien auf den weiteren Verlauf der Retinopathie bei den vorliegenden Diabetikerkollektiven nicht nachweisbar. BERNSMEIER vermutet daher einen zusätzlichen autonomen Prozess, der vor allem nach langjährigem Diabetes mellitus zu einer fortschreitenden Gefäßschädigung beiträgt.

Eine optimale Stoffwechselkontrolle und frühzeitige Diagnose eines Diabetes mellitus sind demnach von großer Bedeutung für diabetische Spätkomplikationen (BEISCHER), wie sie die Retinopathie darstellt.

Neben diabetesspezifischen Parametern zeigen die Ergebnisse zusätzliche Risikofaktoren : Ein bestehender Hypertonus führt zu einem deutlich erhöhten Retinopathierisiko.Dies konnte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus von weniger als 1o Jahren nachgewiesen werden,ebenso eine Beeinflussung auf die Retinopathieentwicklung bei familiärer Belastung.Ein weiterer Risikofaktor ist,wie auch FRIEDBURG 1981 nachwies,eine be - bestehende Adipositas.Es findet sich eine erhöhte Retinopathiefrequenz bei Patienten mit einem Diabetes mellitus von weniger und mehr als 1o Jahren.

Diese Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit,auch nicht diabetesspezifische Risikofaktoren wie die Hypertonie und Adipositas in die Diabetestherapie so frühzeitig wie möglich einzubeziehen,um das damit verbundene Retinopathierisiko möglichst gering zu halten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Retinopathieentwicklung wurde bei 35 augenärztlich unbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus innerhalb von 2 Jahren mit Hilfe von Fundus - Fluoreszenz - angiographien beobachtet.Die Ergebnisse wurden mit klinisch - internistischen Parametern verglichen.

- Die Schwere der Retinopathie nimmt nach langjährigem Diabetes mellitus zu.
- Bei einer Diabetesdauer von mehr als 1o Jahren ist die Retinopathieprogression ausgeprägter als bei einer Diabetesdauer von weniger als 1o Jahren.
- In geringem Maße lassen sich ein Rückgang von Veränderungen an der Retina und stationäre Veränderungen nachweisen.
- Eine Quantifizierung der Retinopathie durch Aus - zählen von Mikroaneurysmen ist zwar grundsätzlich möglich,ist aber für Verlaufsuntersuchungen an Diabetikern wegen technischer Probleme bei der Erstellung von reproduzierbaren Angiographien kaum praktikabel und nicht sinnvoll wegen der Möglichkeit von Fehlinterpretationen bei throm - botischen Verschlüssen von Mikroaneurysmen.
- In den Frühstadien des Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Progressionsrisiko für die Retinopathie bei Hyper - und Hypoglycämien,familiärer Belastung, einer Hypertonie und bei bestehender Adipositas.
- Nach langjährigem Diabetes mellitus ist ein spezifischer Einfluß dieser klinischen Parameter auf die Retinopathieprogression nicht mehr nachweisbar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Beisswenger,P.J.,Spiro,R.G. : Human glomerular basement membrane : Chemical alteration in diabetes mellitus.
Science 168 : 596,1970

2. Bernsmeier,H.,Friedburg,D.,Ronge,R.,Romberg,G., Plaza,P. : Verlaufskontrollen bei Retinopathia diabetica.
Ber.Vers.Rhein.westf.Augenärzte 14o : 29 -31,1981

3. Bernsmeier,H.,Friedburg,D.,Romberg,G.,Plaza,P., Grüneklee,D. : Stoffwechselführung und Retinopathia diabetica.
Fortschr.Ophthalmol. 79 : 223 - 225,1982

4. Beischer,W. : Aktuelle Diagnostik und Stoffwechsel - kontrolle beim Diabetes mellitus.
Münch.med.Wschr. 46 : 1o11 - 1o14,1982

5. Bunn,H.F.,Gabbay,K.H.,Gallop,P.M. : The glycosylation of hemoglobin : relevance to diabetes mellitus.
Science 2oo : 21 - 27,1978

6. Caird,F.I.,Pirie,A.,Ramsell,T.G. : Diabetes and the eye.
Blackwell scientific publications,1968

7. Constam,G.R. : Sind die diabetische Angio - und Neuropathie vermeidbar ?
Med.Klinik 72 : 695 - 7o2,1977

8. Cunha-Vaz,J.G.,Fonseca,J.R.,Abreu,J.F.,Ruas,M.A.: Detection of early retinal changes by vitrous fluorophotometry.
Diabetes 28 : 16,1979

LITERATURVERZEICHNIS

9. Deckert ,T.,Egeberg,J.,Frimodt-Møller,C.,Sander,E., Svejgaard,A. : Basement membrane thickness,insulin antibodies and HLA-antigens in long standing insulin dependent diabetics with and without severe retinopathy.
Diabetologia 17 : 91,1979

10. Ditzel,J.E.,Standl,E. : The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus.Its relation to the early functional changes in the micro - circulation of diabetic subjects.
Acta med. scand (Suppl.578) : 49,1975

11. Friedburg,D.,Bernsmeier,H.,Richter,I.,Plaza,P., Romberg,G.,Ronge,R. : Stoffwechseleinstellung und Retinopathia diabetica.
Ber.Vers.Rhein.Westf.Augenärzte 14o : 23 - 27,1981

12. Gabbay,K. : The sorbitol pathway and the complications of diabetes.
N.Engl.J.Med. 288 : 831,1973

13. Gabbay,K. : Glycosylated hemoglobin and diabetic control.
N.Engl.J.Med. 295 : 443,1976 (editorial)

14. Gross,R.,Schölmerich,P. : Lehrbuch der Inneren Medizin.
F.K.Schattauer Verlag,Stuttgart/New York,1977

15. Heath,H.,Hamlett,Y.C. : The sorbitol pathway : Effect of Streptozotocin induced diabetes and the feeding of a sucrose - rich diet on glucose,sorbitol and fructose in the retina, blood and liver of rats.
Diabetologia 12 : 43,1976

LITERATURVERZEICHNIS

16. Jarrett,R.J.,Keen,H. : The WHO multinational study of vascular disease in diabetes : 3.Microvascular disease.
Diabetes Care 2 : 196,1979

17. Kahlert,M. : Untersuchung des Binokularsehens im freien Raum bei Vorschulkindern : Konstruktion eines Polarisationshaploskops sowie geeigneter Testvorlagen.
Dissertation,Düsseldorf 1976

18. Lundbaek,K. : Growth hormone's role in diabetic microangiopathy.
Diabetes 25 (Suppl.2) : 845,1976

19. Mc Millan,D.E.,Utterback,N.G.,La Puma,J. : Reduced erythrocyte deformability in diabetes.
Diabetes 27 : 895,1978

20. Mincu,J. : Diabetic Macro - and Microangiopathy.
Walter de Gruyter,Berlin - New York,1975

21. Paetkau,M.E.,Boyd,T.A.,Winship,B.,Grace,M. : Cigarette smoking and diabetic retinopathy.
Diabetes 26 : 46,1977

22. Palmberg,P.F. : Diabetic retinopathy.
Diabetes 26 : 703,1977

23. Parr,J.C.,Spears,G.S. : Grading of diabetic retinopathy by point counting on a standard photographic sample of the retina.
Am.J.Ophthalmol. 74 : 459,1972

24. Pirart,J. : Diabetes mellitus and its degenerative complications : A prospective study of 4400 patients, observed between 1947 and 1973.
Diabetes Care 1 : 168 - 188 und 252 - 263,1978

LITERATURVERZEICHNIS

25. Pyke,D.A.,Tattersall,R.B. : Diabetic retinopathy in identical twins.
Diabetes 22 : 613,1973

26. Spiro,R.G. : Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy.
Diabetologia 12 : 1,1976

27. Standl,E. : Diabetische Mikroangiopathie : Neuere Konzepte zur Pathogenese.
Dtsch.Med.Wschr. 103 : 841,1978

28. Standl,E.,Dexel,T.,Lander,T.,Albert,E.D., Scholz,S. : HLA-antigens and diabetic retinopathy : a different view warrented.
Diabetologia 18 : 79,1980

29. Trivelli,L.A.,Ranney,H.M.,Lai,H-T : Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus.
N.Engl.J.Med. 284 : 353 - 357,1971

30. Wessing,A.,Meyer-Schwickerath,G. : Fluoreszenzangiographie der Retina.
Lehrbuch und Atlas.Thieme Verlag Stuttgart,1968

31. Zoana,J.,Rimoin,D.L. : Current concepts in genetics.Inheritance of diabetes mellitus.
N.Engl.J.Med. 295 : 603,1976

Tab. 1: Klinische Daten von 17 Diabetikern mit einer Diabetesdauer von 1 - 10 Jahren bei der Erstuntersuchung, bei denen 2 Fundusfluoreszenzangiographien im Abstand von 6 - 24 Monaten (s. Tab. 3) durchgeführt wurden.

Pat.-Nr.	Alter (Jahre)	♂ ♀	D-Dauer (Jahre)	D-Typ I	D-Typ II	Retinopathie ja	Retinopathie nein	Größe (cm)	Gew. (kg)	Fam. D-Belastung	BZ max. (mg/dl)	UG (g/d)	RR (mmHg)	Hypoglykämie	Therapie I	Therapie SH
1	21	♂	2	x			x	184	65	ja	170	1,5	140/80	nein	x	
2	11	♂	3	x			x	140	38	ja	270	10	100/70	nein	x	
3	38	♀	3	x			x	165	51	nein	321	58	120/80	ja	x	
4	17	♀	9	x			x	161	57	nein	420	40	105/75	nein	x	
5	21	♀	1	x		x		163	74	ja	380	-	120/80	nein	x	
6	62	♂	1		x	x		173	66	ja	249	48	145/90	nein		x
7	58	♀	1		x	x		167	56	nein	324	17	140/95	-		x
8	59	♀	1		x	x		158	54	ja	397	99	150/95	nein		x
9	23	♂	2	x		x		183	64	nein	338	72	120/80	nein	x	
10	27	♀	6	x		x		183	82	ja	363	63	115/80	ja	x	
11	21	♀	6	x		x		182	68	nein	283	13	110/70	nein	x	
12	59	♂	6		x	x		170	88	nein	160	0	160/100	nein		x
13	66	♀	6		x	x		163	74	nein	326	27	160/90	nein	x	
14	71	♀	7		x	x		165	63	ja	151	1	155/90	nein		x
15	20	♀	9	x		x		158	50	ja	260	7	120/80	ja	x	
16	23	♀	9	x		x		167	59	ja	307	15	120/90	ja	x	
17	65	♀	10		x	x		180	106	ja	256	29	170/90	ja		x

D (Diabetes)
BZ max. (maximaler Blutzucker im Tagesprofil)
UG (Uringlukoseausscheidung/24 Stunden)
Hypoglykämie (anamnestische Angabe)
I (Insulin)
SH (Sulfonylharnstoffe)

Tab. 2: Klinische Daten von 18 Diabetikern mit einer Diabetesdauer von 11 - 31 Jahren bei der Erstuntersuchung, bei denen 2 Fundusfluoreszenzangiographien im Abstand von 6 - 24 Monaten (s. Tab. 4) durchgeführt wurden.

Pat.-Nr.	Alter (Jahre)	♂ ♀	D-Dauer (Jahre)	D-Typ I	D-Typ II	Retinopathie ja	Retinopathie nein	Größe (cm)	Gew. (kg)	Fam. D-Belastung	BZ max. (mg/dl)	UG (g/d)	RR (mmHg)	Hypoglykämie	Therapie I	Therapie SH
18	40	♂	12	x			x	183	75	ja	253	0	170/95	ja	x	
19	56	♂	16	x			x	162	65	ja	269	22	165/80	nein	x	
20	62	♀	11		x	x		162	82	ja	399	59	160/90	nein		x
21	77	♂	11		x	x		183	69	ja	310	6	105/80	nein		x
22	50	♂	11	x		x		178	79	ja	404	31	120/80	nein	-	
23	47	♂	12	x		x		182	65	ja	303	48	150/90	ja	x	
24	42	♂	12	x		x		177	76	nein	88	0	120/80	ja	x	
25	17	♀	14	x		x		176	76	ja	281	32	115/80	nein	x	
26	50	♀	14	x		x		161	76	nein	147	0	140/80	nein	x	
27	57	♀	16	x		x		163	71	nein	296	9	165/90	nein	x	
28	33	♀	17	x		x		172	73	-	410	36	110/80	-	x	
29	23	♀	17	x		x		167	57	ja	299	71	130/80	nein	x	
30	65	♂	20	x		x		180	76	nein	351	21	180/90	ja	x	
31	37	♂	24	x		x		170	71	ja	-	60	140/80	nein	x	
32	46	♂	25	x		x		175	74	ja	318	20	140/90	nein	x	
33	35	♀	28	x		x		160	52	-	210	12	-	ja	x	
34	39	♀	29	x		x		169	58	ja	304	6	110/70	-	x	
35	40	♂	31	x		x		178	69	nein	321	99	110/70	ja	x	

D (Diabetes)
BZ max. (maximaler Blutzucker im Tagesprofil)
UG (Uringlukoseausscheidung/24 Stunden)
Hypoglykämie (anamnestische Angabe)
I (Insulin)
SH (Sulfonylharnstoffe)

Tab. 3: Mikroaneurysmen, Leckstellen und Kapillarverschlüsse im Maculagebiet bei 17 Diabetikern mit einer Diabetesdauer von 1-10 Jahren, bei denen 2 Fundusfluoreszenzangiographien (Angio.) im Abstand von 6-24 Monaten durchgeführt und haploskopisch ausgewertet wurden.

Pat.-Nr.	Kontrollabstand (Monate) 6	12	18	24	Mikroaneurysmen 1. Angio. ja	nein	2. Angio. Zunahme	Abnahme	gleich	Leckstellen 1. Angio. ja	nein	2. Angio. Zunahme	Abnahme	gleich	Kapillarverschlüsse 1. Angio. Ja	Nein	2. Angio. Zunahme	Abnahme	gleich
1	x					x			x		x			x		x			x
2			x			x			x		x			x		x			x
3			x			x			x		x			x		x			x
4			x			x			x		x			x		x			x
5			x		x		x				x			x		x			x
6	x				x			x		x		x				x			x
7				x	x		x			x			x			x			x
8				x	x			x		x		x				x			x
9		x			x			x			x			x		x			x
10				x	x		x				x			x		x			x
11				x		x			x	x		x				x			x
12			x		x		x				x			x		x			x
13	x				x				x	x				x		x			x
14			x		x				x		x			x		x			x
15				x	x		x				x			x		x			x
16			x			x			x	x		x				x			x
17			x		x		x			x			x		x		x		

Tabelle 4: Mikroaneurysmen, Leckstellen und Kapillarverschlüsse im Maculagebiet bei 18 Diabetikern mit einer Diabetesdauer von 11-31 Jahren, bei denen 2 Fundusfluoreszenzangiographien (Angio.) im Abstand von 6-24 Monaten durchgeführt und haploskopisch ausgewertet wurden.

Pat.-Nr.	Kontrollabstand (Monate)				Mikroaneurysmen					Leckstellen					Kapillarverschlüsse				
	6	12	18	24	1. Angio. ja	1. Angio. nein	2. Angio. Zunahme	2. Angio. Abnahme	2. Angio. gleich	1. Angio. ja	1. Angio. nein	2. Angio. Zunahme	2. Angio. Abnahme	2. Angio. gleich	1. Angio. ja	1. Angio. nein	2. Angio. Zunahme	2. Angio. Abnahme	2. Angio. gleich
18		x				x			x		x			x		x			x
19				x		x			x		x			x		x			x
20	x				x		x			x				x		x			x
21			x		x		x				x			x		x			x
22		x			x		x				x			x		x			x
23			x		x				x	x		x				x			x
24				x	x		x			x			x			x			x
25			x		x				x		x			x		x			x
26			x		x		x			x		x				x			x
27			x		x		x			x		x				x			x
28				x	x		x			x				x		x			x
29			x		x		x			x		x				x			x
30			x		x		x			x		x				x			x
31			x		x		x				x			x		x			x
32			x		x			x		x			x		x				x
33		x			x			x		x			x			x	x		
34				x	x		x			x		x				x			x
35			x	·	x			x		x			x		x				x

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Friedburg
für die freundliche Überlassung des Themas.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Pau,
daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte und
dabei jede Unterstützung fand.

Für seine kollegiale Beratung möchte ich mich
sehr bei Herrn Dr. Bernsmeier bedanken.

Herzlichen Dank auch dem Diabetes - Forschungs-
institut für die Überlassung der Patientendaten.

LEBENSLAUF

Name	Gilda Romberg
Geboren	18.04.1957
Geburtsort	Düsseldorf
Eltern	Wolfgang Romberg, Amtsrat, 1965 verstorben und Elisabeth Romberg
Schulbildung	1963-1967 Besuch der Grundschule an der Jahnstrasse in Düsseldorf. 1967-1971 Besuch des Helene-Lange-Gymnasiums in Düsseldorf. 1971-1973 Besuch des neusprachlichen Gymnasiums Stift Keppel in Hilchenbach, Siegerland. 1973 Wiedereinschulung in das neusprachliche Helene-Lange-Gymnasium in Düsseldorf und 1976 Abitur an diesem Gymnasium.
Weitere Ausbildung	WS 1976/77 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf. Mein Medizinstudium an der Universität Düsseldorf beendete ich am 29.10.1982 mit der ärztlichen Prüfung.